

INFECTIONS POLYMICROBIENNES

Un modèle d'étude qui fait mouche

Les co-infections provoquées par la présence simultanée d'au moins deux agents infectieux sont complexes à traiter et le pronostic des malades plus difficile à évaluer. Une équipe du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice a développé un modèle animal pour étudier les infections polymicrobiennes qui touchent les humains. Il s'agit de drosophiles (*Drosophila melanogaster*) que les chercheurs piquent au thorax pour leur inoculer des bactéries ou des couples de bactéries, à des doses contrôlées. « Cette petite mouche présente des mécanismes d'immunité innée communs à ceux des humains et il existe de nombreux mutants disponibles afin de tester des voies moléculaires impliquées dans les réponses observées », justifie le premier auteur de ces travaux, **Alexandre Robert**. Pour tester ce modèle, les chercheurs ont utilisé des couples de bactéries de la famille des *Aeromonas*, isolés à partir de patients. Ils ont constaté des effets synergiques ou au contraire antagonistes entre les souches, conduisant à des sévérités d'infection variables, fidèles à celles observées chez les donneurs. Forte de ces premières observations, l'étude des interactions entre ces bactéries et l'hôte se poursuit. **A. R.**

Alexandre Robert : unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

A. Robert *et al.* *Pathogens*, 2 mars 2023 ; doi : 10.3390/pathogens12030405



© Airl Vector/Adobe Stock

Des similitudes existent entre la réponse antimicrobienne de la mouche *Drosophila melanogaster* et celle des humains.

INFECTIONS RESPIRATOIRES

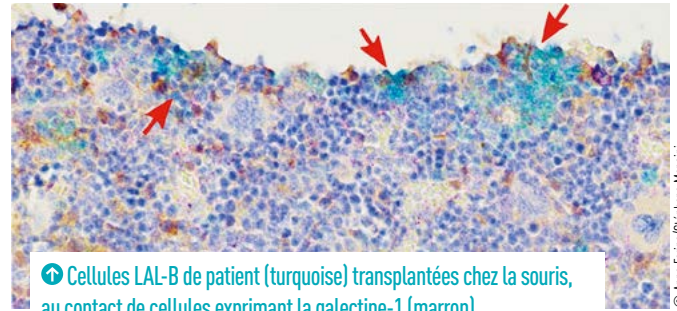
Des anticorps à inhaler

L'impact des infections respiratoires s'est considérablement aggravé avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. Ce contexte ouvre la voie à d'autres approches, et notamment aux anticorps thérapeutiques. Très efficaces, ces grosses molécules reconnaissent les agents pathogènes et les neutralisent. Cepen-

dant, lorsqu'ils sont injectés, ces anticorps atteignent difficilement les voies respiratoires. L'équipe de **Thomas Sécher**, chercheur Inserm au Centre d'études des pathologies respiratoires à Tours, montre – in vitro et in vivo chez la souris – que la problématique peut être contournée en les admi-

Leucémie

La galectine-1 en ligne de mire



© Anne Faïma/Stephane Mancini

Cellules LAL-B de patient (turquoise) transplantées chez la souris, au contact de cellules exprimant la galectine-1 (marron)

La leucémie lymphoblastique aiguë de type B (LAL-B) est un cancer du sang associé à un mauvais pronostic, qui touche les précurseurs des lymphocytes B (cellules pré-B). L'équipe de **Stéphane Mancini**, chercheur Inserm à Rennes, s'attelle à mieux comprendre l'impact du microenvironnement cellulaire et des signaux qui favorisent le développement de la maladie ou induisent une résistance aux traitements. Elle a notamment étudié le rôle de la galectine-1. Cette protéine est produite par des structures de la moelle osseuse qui assurent la maintenance et la régulation des cellules souches qu'elles abritent.

Connue pour contribuer à la progression cancéreuse, la galectine-1 favorise la prolifération des cellules pré-B en se liant à un récepteur présent à leur surface. Les chercheurs ont montré, sur des souris génétiquement modifiées et chez des patients, que le même mécanisme conduit à la prolifération des cellules de LAL-B qui expriment ce récepteur. Cibler ce mécanisme, en complément des thérapeutiques usuelles, pourrait donc permettre de diminuer les rechutes. **A. F.**

Stéphane Mancini : unité 1236 Inserm/ EFS/Université de Rennes 1, Microenvironnement et lymphocytes B : immunopathologie, différenciation cellulaire et cancer

J. Pelletier *et al.* *iScience*, 11 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.isci.2023.106385

nistrant directement dans les voies aériennes sous la forme d'aérosols. En plus de neutraliser les bactéries présentes et d'apporter une protection totale et rapide face à une première infection, les anticorps inhalés interagissent avec les systèmes immunitaires afin d'induire une immunité sur le long terme et de protéger contre une seconde infection, voire contre des souches bactériennes différentes. **M. R.**

Thomas Sécher : unité 1100 Inserm/ Université de Tours

A. Pitiot *et al.* *Mucosal Immunol.*, 28 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.mucimm.2023.03.005

Des anticorps thérapeutiques (bleu) neutralisent une bactérie (orange).



© Pitiot *et al.*

Sclérose latérale amyotrophique

La piste du métabolisme



© Simon J. Gaillet

⬇ Les neurones à MCH dégèrent chez les patients atteints de SLA.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative qui entraîne une paralysie progressive, puis un décès dans les 3 à 5 ans après le diagnostic. L'apparition des symptômes moteurs est précédée de plusieurs années par une perte de poids qui s'aggrave avec le temps. Et plus celle-ci est importante, plus la

progression de la maladie est rapide. À l'université de Strasbourg, l'équipe Inserm de **Luc Dupuis** cherche à comprendre ce qui déclenche cet amaigrissement, pour permettre une prise en charge plus précoce. Elle s'est intéressée à l'hypothalamus, une région du cerveau impliquée dans la régulation du métabolisme, atrophiée chez les personnes atteintes de SLA. Dans sa région latérale, les chercheurs ont constaté la mort des neurones à MCH, une hormone qui stimule

l'appétit. De plus, l'administration de cette dernière par injections intracérébrales a conduit des souris atteintes de SLA à reprendre du poids et à vivre plus longtemps. À partir de ces résultats, les scientifiques développent à présent une solution thérapeutique dans l'espoir de prolonger l'espérance de vie des patients. **A. R.**

Luc Dupuis : unité 1118 Inserm/Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

📄 M. Bolborea *et al.* *Acta Neuropathol.*, 14 avril 2023 ; doi : 10.1007/s00401-023-02569-x



© NASA Johnson

⬇ Les expériences conduites en microgravité, de même que les séjours de longue durée des astronautes dans ce milieu, peuvent amener à réaliser des découvertes sur la santé.

Microgravité

S'adapter au vol spatial

Qui ne rêve pas de partir vivre dans l'espace ? Mais avant que ce rêve devienne réalité, l'être humain devra notamment faire face à des enjeux physiques. En effet, le corps devra s'adapter à la microgravité. Les liquides de l'organisme, habituellement attirés vers le bas par la gravité terrestre, se répartissent de façon homogène sur l'ensemble du corps en l'absence de cette force.

Pour mieux comprendre les enjeux cardiaques et nerveux de ces changements, l'équipe Inserm d'**Anne Pavy-Le Traon** à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires à Toulouse, a étudié des souris

dont l'arrière-train avait été surélevé pour simuler les effets de la microgravité. Entre les fluctuations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de leur température corporelle, leur cœur balance, piloté par le système nerveux autonome. Et ce, de façon similaire aux astronautes envoyés dans l'espace. Ce modèle d'étude va permettre de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation et notre « compatibilité » aux conditions dans l'espace, mais aussi les conséquences de l'inactivité physique sur Terre. **M. R.**

⚡ **Système nerveux autonome.**

Système nerveux qui contrôle les processus physiologiques internes, comme l'activité cardiaque, la digestion, et qui intervient dans les réactions au stress

Anne Pavy-Le Traon : unité 1297 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

📄 O. Héllissen *et al.* *Life*, 21 mars 2023 ; doi : 10.3390/life13030844

ALLERGIE

Des mutations à l'origine de troubles graves

Avec 20 % de la population affectée, l'asthme et les autres maladies atopiques ⚡ représentent un vrai fléau de santé publique. En étudiant 16 patients issus de 10 familles et de 3 continents différents, l'équipe de **Vivien Béziat**, chercheur Inserm à l'institut Imagine à Paris, a identifié un nouveau trouble allergique d'origine génétique, lié à des mutations du gène *STAT6* qui engendrent de nouvelles fonctions pour la protéine codée. Ce gène était déjà connu pour jouer un rôle central dans l'inflammation allergique. Si cette découverte aide à mieux classifier ces formes sévères d'allergies résistantes aux traitements usuels, elle permet surtout de proposer un test génétique pour diagnostiquer ce syndrome qui apparaît précocement et peut causer des réactions graves, voire mortelles (anaphylaxie). Les chercheurs ont également prouvé l'efficacité d'un traitement à base de dupilumab, démontrant ainsi la pertinence de leur approche globale, qui combine données génétiques, moléculaires et cliniques. **A. F.**

⚡ **Maladie atopique.** Maladie due à une hypersensibilité à l'environnement, d'origine génétique, telle que l'asthme, l'eczéma, les allergies...

Vivien Béziat : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité

📄 M. Sharma *et al.* *J Exp Med.*, 8 mars 2023 ; doi : 10.1084/jem.20221755

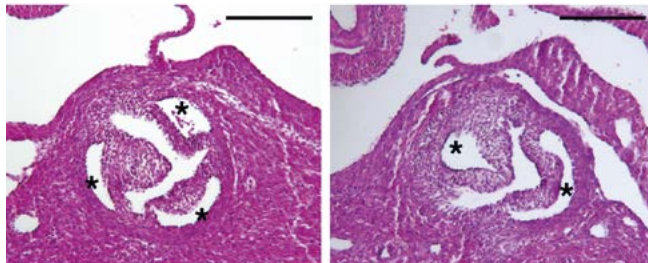
⬇ Chez un patient porteur d'une mutation de *STAT6* (gauche), on observe une amélioration de l'eczéma après un traitement à base de dupilumab (droite).



© Dr. Yu Lung Lau/Dept of Paediatrics and Adolescent Medicine/Univ. of Hong Kong

Cardiopathies congénitales

ROBO et SLIT, un complexe à suivre



⤴ Valve aortique normale avec trois feuillets (tricuspide, à gauche) et anormale avec deux feuillets (bicuspidie, à droite) d'un cœur embryonnaire de souris

Le complexe protéique SLIT-ROBO est connu pour son rôle dans la signalisation cellulaire au niveau de la sphère neurologique, mais pas que : les protéines SLIT et leurs récepteurs ROBO sont en effet impliqués dans la morphogénèse et le développement du cœur. Différentes mutations génétiques les affectant ont en outre été identifiées chez des patients atteints de cardiopathies congénitales. Grâce à une analyse génétique conduite chez 40 adultes et 20 enfants qui présentaient une malformation (bicuspidie) de la valve cardiaque aortique, l'équipe de **Stéphane Zaffran**, directeur de recherche au Centre de gé-

néral de Marseille, a identifié plusieurs mutations des gènes *ROBO* et *SLIT*. Ces variations, notamment au niveau du gène *ROBO4*, sont non seulement associées à la bicuspidie valvulaire, mais aussi à d'autres cardiopathies congénitales comme la tétralogie de Fallot. Ces résultats confirment le rôle du complexe SLIT-ROBO dans ces malformations et suggèrent d'inclure les gènes codant pour ce complexe protéique dans les tests génétiques diagnostiques.

A. F.

Stéphane Zaffran : unité 1251 Inserm/Aix-Marseille Université

📄 H. Jaouadi et al. *J Transl Med.*, 28 février 2023 ; doi : 10.1186/s12967-023-03994-y

NEUROSCIENCES

La signature cérébrale de l'humour

L'humour facilite les relations sociales, égaye le quotidien et serait bon pour la santé. Une équipe Inserm de l'Institut du cerveau à Paris, en collaboration avec l'université israélienne Bar-Ilan, décrypte les mécanismes neuronaux associés à cette forme d'esprit. Treize personnes ont été invitées à regarder un extrait de film de Charlie Chaplin. Un choix justifié par le fait que « *les humains sont très sensibles aux ressorts comiques de l'humour non verbal comme les gesticulations ou les chutes* », explique le neurologue **Lionel Naccache**. Pendant le visionnage, les chercheurs ont pu enregistrer l'activité cérébrale des volontaires avec une grande précision spatiale et temporelle, par électroencéphalogramme intracrânien : il s'agissait en effet de patients épileptiques porteurs d'électrodes implantées. Ils ont ainsi observé la mise en place d'un patron de signaux neuronaux particuliers lors des scènes les plus drôles. Les ondes à haute fréquence deviennent alors plus nombreuses, et celles à basse fréquence diminuent, en particulier au niveau du lobe temporal, dans la partie latérale et inférieure du cerveau. L'activité neuronale à haute fréquence est notamment observée lors de tâches cognitives complexes (planification, résolution de problèmes...) : elle serait donc également une marque d'appréciation de l'humour. **A. R.**

Lionel Naccache : unité 1127 Inserm/Sorbonne Université

📄 V. Axelrod et al. *Neuropsychologia*, 14 avril 2023 ; doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2023.108558



⤴ L'appréciation de scènes humoristiques est associée à une activité électrique spécifique dans le cerveau.

© Sylviane Adame-Stock

QUESACO

PFAS

Parmi la longue liste de produits chimiques préoccupants, les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées, PFAS pour les intimes, sont utilisées depuis les années 1950 dans de nombreux produits industriels et domestiques car elles résistent aux taches, à la graisse, à l'eau, aux fortes températures... Or, ces composés synthétiques très stables se diffusent sur de longues distances et finissent dans notre alimentation (produits de la mer et laitiers au premier chef), l'eau potable et l'air que nous respirons. Ces « polluants éternels » s'accumulent ainsi dans l'organisme de la quasi-totalité de la population mondiale. Si certains effets sont documentés chez l'animal (atteintes du foie et du système immunitaire, développement de tumeurs), d'autres sont avérés scientifiquement chez l'humain (moindre réponse vaccinale chez les enfants,

troubles du neurodéveloppement chez les nouveau-nés). Les PFAS perturberaient aussi le système métabolique et endocrinien humain ainsi que l'expression des gènes, avec des modifications susceptibles de se transmettre entre générations. Ils seraient en outre associés à un risque accru de cancer du sein, selon **Francesca Romana Mancini**, épidémiologiste de l'équipe Exposome et hérité au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. À plus grande échelle, l'Inserm participe au programme européen HBM4EU de surveillance des expositions chimiques pour développer des biomarqueurs et des méthodes analytiques et explorer les alternatives à ces produits persistants. **A. M.**

Francesca Romana Mancini : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 F. R. Mancini et al. *Int J Cancer.*, 15 février 2020 ; doi : 10.1002/ijc.32357